



Sleutelrol van het epitheel in chronische inflammatoire bovensteluchtwegaandoeningen

Valérie Hox^{1,2}, Sophie Gohy^{1,3}, Cloé Hupin¹, Maha Zohra Ladjemi⁴, Charles Pilette^{1,3}

1. Pneumologie, Neus-, keel- en oorziekten & Dermatologie, UCLouvain, Brussel

2. Neus-, keel- en oorziekten, Clin. Univ. St-Luc, UCLouvain, Brussel

3. Pneumologie, Clin. Univ. St-Luc, UCLouvain, Brussel

4. Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR8104, Parijs; 6 Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Parijs

Het respiratoire epitheel van de bovenste luchtwegen functioneert als een eerstelijnsverdediging tegen ingeademde pathogenen, allergenen en irritantia. Het vormt een fysieke barrière d.m.v. de apicale bindingsmoleculen en het mucociliaire klaringmechanisme teneinde een overmatige activering van het immuunsysteem in respons op deze ingeademde agentia te voorkomen. Het epitheel vormt tevens een chemische en immunologische barrière, die adequaat is uitgerust om de luchtwegen te beschermen tegen externe agressoren vooraleer het adaptieve immuunsysteem aangewend dient te worden. Onder normale omstandigheden is dit epitheel in staat om snel en efficiënt te herstellen na beschadiging, maar bij chronische bovensteluchtwegpathologie kan dit mechanisme verstoord zijn met alle gevolgen van dien. Dit manuscript bespreekt de belangrijkste eigenschappen van het epitheel van de bovenste luchtwegen en de mogelijke afwijkingen die beschreven zijn in chronische inflammatoire aandoeningen. Inzicht in de epitheliale functies en hun eventuele dysregulering in patiënten die lijden aan chronische bovensteluchtwegproblematiek, kan ons verder helpen bij het ontwikkelen van nieuwe, doelgerichte behandelingen voor epitheliale functies.

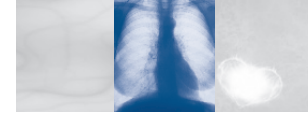
Introductie

Chronische bovensteluchtwegaandoeningen (CBLWA) zijn een frequente oorzaak van luchtwegklachten en hebben een substantiële impact op de levenskwaliteit. Allergische rinitis (AR) en chronische rinosinusitis (CRS) met (CRS_{WNP}) en zonder neuspoliepen (CRS_{sNP}) zijn de meest voorkomende presentatievormen met een prevalentie in de westerse wereld van ongeveer 25 en 10% respectievelijk (1, 2).



Valérie Hox

AR wordt veroorzaakt in atopische individuen door een IgE-gemedieerde inflammatie in respons op een geïnhaleerd allergeen. Patiënten presenteren zich met neusobstructie, neusloop, niezen en jeuk (1). De mucosa wordt gekenmerkt door een infiltratie van eosinofielen, mestcellen en zowel T-helperlymfocyten (Th) als *innate* lymfocyten (ILC) van het type 2, of kortweg een type 2 (T2)-inflammatie. In het geval van uitbreiding van de inflammatie naar de



PNEUMOLOGIE

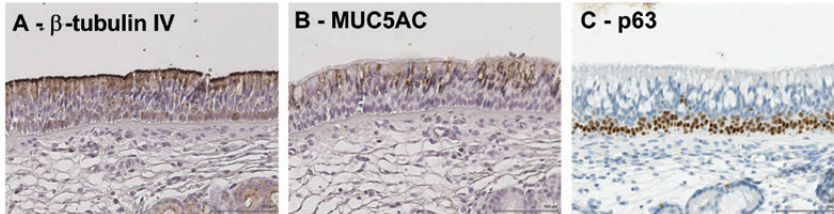
Figuur 1:

Type cellen van het normale humane respiratoire nasosinusale epitheel.

A) representatieve beta-tubuline IV-immunokleuring die de trilharen toont van de gecilieerde cellen. B) representatieve MUC5AC-immunokleuring voor de slijmbekercellen.

C) representatieve p63-immunokleuring voor basale cellen.

Schaal: lijn 100µm.



paranasale sinussen vertonen CRS-patiënten tevens klachten van reukstoornissen en/of hoofdpijn. Klinisch zijn CRSwNP en CRSsNP erg vergelijkbaar, maar pathofysiologisch zijn er verschillen: de meeste CRSwNP-patiënten vertonen een T2-polarisatie, terwijl CRSsNP eerder een niet-T2-ziekte is (3) (Tabel 1). De vraag blijft of deze fenotypen verschillende ziekten weerspiegelen en in de meest recente richtlijnen wordt een bilaterale CRS geclassificeerd volgens het inflammatoire subtype i.p.v. de aanwezigheid van polyposis (2).

Het normale sinonasale epitheel is een pseudogestratificeerd en gecilieerd slijmvlies-epitheel, opgebouwd uit drie belangrijke celtypen (Figuur 1). Gecilieerde cellen vertegenwoordigen 50-90% van de luchtweg-epitheelcellen (LEC). Mucus-producerende slijmbekercellen 5-30% en basale cellen (6-30%) vertegenwoordigen de stamcellen voor alle LEC's (4).

Het nasale epitheel vormt een fysieke barrière, maar speelt ook een actieve rol in de defensie tegen geïnhaleerde agressoren door verschillende verdedigingsproteïnen te produceren. Er wordt gesuggereerd dat inflammatoire luchtwegaandoeningen het gevolg kunnen zijn van

een verstoorde epitheelfunctie. Momenteel kennen biotherapieën een sterke opmars en het aantal therapeutische doelwitten, inclusief epitheliale factoren, stijgt in een hoog tempo. In deze review benadrukken we de verschillende functies van het luchtweg-epitheel bij het veroorzaken en in stand houden van CBLWA en integreren we deze in het kader van de nieuwe biotherapieën.

Epitheliale ontregeling in ziek epithelium

Fysieke barrière

Apicale verbindingselementen

De integriteit van het epitheel wordt gehandhaafd door de *tight junctions*, *adherent junctions*, (hemi)desmosomen en *gap junctions*. Bacteriën, virussen en allergenen kunnen deze epitheliale barrière verstoren (5). Een defecte epitheliale barrière werd *ex vivo* aangetoond bij patiënten met AR en CRSwNP (6). In nasale epitheelcel (NEC)-culturen werd een verminderde expressie van *tight junction*-proteïnen vastgesteld met verhoogde epitheliale permeabiliteit na blootstelling aan huisstofmijtallergeen (7). Mogelijks kan deze verhoogde epitheliale

permeabiliteit in de bovenste luchtwegen bijdragen tot een aanhoudende stimulatie van het immuunsysteem met de gekende *downstream* inflammatoire reacties.

Epitheliale regeneratie

Na beschadiging van gezond epitheel prolifereren de basale cellen via een squameuze metaplasie en differentiëren vervolgens naar gecilieerde en slijmbekercellen met de vorming van een functioneel epitheel. Hierbij ondergaat het epitheel een epitheliale naar mesenchymale transitie (EMT) waarbij de epitheelcellen een mesenchymaal fenotype verwerven. Bij CRS en AR lijkt dit proces ontregeld en werd er een persisterende squameuze metaplasie en EMT van het sinonasale epitheel beschreven (8) alsook een vertraagde wondheling in NEC-culturen van CRS-patiënten (9). Dit suggereert het onvermogen van ziek sinonasale epitheel om een adequate terminale differentiatie te bereiken.

Studies naar cellijnspecificatie bij CBLWA leverden tegenstrijdige resultaten op. Recente studies hebben aangetoond dat voornamelijk sterk T2-gelinkte CBLWA een hyperplasie van slijmbekercellen vertonen (10). Ook een basalecelhyperplasie is beschreven in biopsies van CRSwNP-patiënten (11). Een van deze studies toonde rechtstreeks aan dat basale cellen van CRSwNP-patiënten een upregulatie van T2-gerelateerde genen vertonen en een abnormaal differentiatietraject doorlopen (11). Deze bevindingen weerspiegelen een intrinsiek T2-geheugen van basale cellen na in-vivoblootstelling aan T2-inflammatie, waardoor ze kunnen bijdragen aan de instandhouding van CBLWA.

Mucociliaire klaring

Mucociliaire klaring is het resultaat van een samenwerking tussen submucosale klieren, slijmbekercellen en gecilieerde cellen die

verantwoordelijk zijn voor de gecoördineerde beweging van de vloeistoffilm naar de keelholte. Patiënten met primaire ciliaire dyskinesie die een defect in hun ciliogenese vertonen, lijden doorgaans aan ernstige CRS, hetgeen het belang benadrukt van een functionele mucociliaire klaring in de preventie van CBLWA. Het is beschreven dat de mucociliaire functie is verstoord in CRSsNP en CRSwNP en NEC's die zijn gekweekt uit basale cellen van NP vertonen een abnormale cilia-architectuur met een verlaagde slagfrequentie (12).

satie gezien in CRS, maar een biopsiestudie toonde net een verhoogde productie aan in patiënten met CRS (13). Een tweede groep epitheliaal geproduceerde antimicrobiële eiwitten zijn de *palate, lung and nasal epithelium clone* (PLUNC)-eiwitten. Er is aangetoond dat eosinofiele CRSwNP een lagere PLUNC-expressie vertoonde dan niet-eosinofiele NP en dat de genexpressie selectief werd geremd door IL-4 en IL-13 (12).

S-100-eiwitten zijn een familie van eiwitten met antimicrobiële en pro-inflammatoire

door LEC geproduceerd. Patiënten met een defect arachidonzuurmetabolisme lijden aan niet-steroidale geëxacerbeerde respiratoire aandoeningen (NERD) en vertonen verhoogde pro-inflammatoire LT en verlaagde levels van het anti-inflammatoire PGE2 (15). De associatie tussen NERD en refractaire CRSwNP is algemeen bekend.

Ook T1- en T2-cytokines, evenals regulerende cytokines (IL-10 en transformerende groeifactor (TGF)- β), worden door LEC geproduceerd. AR en CRSwNP vertonen

Tabel 1:

Profiel van de immuuncellen die gevonden worden in de verschillende bovensteluchtwegaandoeningen.

	AR	CRSsNP	CRSwNP
Effectorcellen	Eosinofielen Basofielen Lymfocyten	Neutrofielen Lymfocyten Macrofagen	Eosinofielen Lymfocyten Mestcellen
Lymfocyten	Th2	Th1 - Th17 - Th22	Th2 + ILC2

AR, allergische rinitis; CRSsNP, chronische rinosinusitis zonder nasale poliepen; CRSwNP, chronische rinosinusitis met nasale poliepen; Th, T-helper; ILC, *innate* lymfoïde cellen.

Chemische/immunologische barrière: mucussecretie en productie van verdedigingsmoleculen

De mucosale slijmlaag bevat verschillende eiwitten die een rol spelen in inflammatie, chemotaxis, antimicrobiële afweer en herstel.

Mucines bepalen de viscositeit van de slijmlaag. Het belang van deze viscositeit wordt weerspiegeld in het feit dat patiënten met mucoviscidose, bij wie een defect CFTR-kanaal een verhoogde viscositeit van de slijmlaag veroorzaakt, vaak ernstige en refractaire CRSwNP vertonen.

Lysozymes en lactoferrines zijn de meest voorkomende **antimicrobiële eiwitten** in het luchtweglumen. Er werd gesuggereerd dat een defecte productie verantwoordelijk was voor de verhoogde *Staphylococcus aureus*-koloni-

werking. S100A7-niveaus zijn verlaagd in nasale secreties bij AR en zowel S100A7 als S100A8/S100A9 zijn verlaagd in CRS met en zonder NP (12).

Secretaire leukocytproteaseremmer (SLPI) en elafine remmen ongewenste activiteit van extracellulaire proteasen tijdens inflammatie, maar andere functies zoals antimicrobiële en immuunregulerende activiteiten zijn beschreven. Patiënten met AR hebben een lagere SLPI-concentratie in nasale secreties dan gezonde controles (14), terwijl een toename van SLPI werd waargenomen na allergeenprovocatie. SLPI lijkt daarentegen geüpereguleerd bij CRS-patiënten met bacteriële biofilms (13).

Eicosanoiden, waaronder leukotriënen (LT), prostaglandinen (PG) en lipoxinen, worden

typisch T2-polarisatie met IL-4- en IL-5-expressie, terwijl CRSsNP meestal meer T1 gericht is, met hoge niveaus van TNF- α , IFN- γ en IL-6 (3). In primaire NEC-culturen is aangetoond dat het supernatant van geactiveerde Th1- en Th2-cellen de epitheliale barrierefunctie verminderde, die respectievelijk hersteld kon worden door anti-TNF- α en IL-4R- α (7).

IL-18 en IL-1- β zijn epitheliaal geproduceerde pro-inflammatoire cytokines die tijdens het pollenseizoen geüpereguleerd zijn bij seizoenale AR-patiënten. In perenniale AR bleken echter enkel IL-18 verhoogd, hetgeen een potentiële sleutelrol suggereert voor het onderhouden van chronische inflammatie (16). Granulocyt-macrophagokolonie-stimulerende factor (GM-CSF) is een groeifactor voor macrofagen en granulocyten, waaronder



PNEUMOLOGIE

eosinofielen. Het ageert ook als een cytokine geproduceerd door LEC's. Bij eosinofiele rinitis bleken nasale GMCSF-spiegels verhoogd in vergelijking met controles (17).

TGF- β is betrokken is bij immuunregulatie, weefselfibrose en dedifferentiatie van het epitheel en lijkt gelinkt aan de aanwezigheid van NP; gezonde individuen vertoonden lagere TGF- β -waarden dan CRSwNP-patiënten, maar hogere dan CRSsNP (12).

Thymisch stromaal lymfopoëtiene (TSLP), IL-25, IL-33 zijn **alarmines** die worden gesecreteerd door LEC's en een T2-respons uitlokken met eosinofielenrecruterende. Van deze moleculen is TSLP het meest geüpereguleerd in AR en CRSwNP (12, 18) en het zou een primaire rol spelen in de sensibilisatiefase van AR. IL-33 dat wordt vrijgezet door necrotische cellen bij weefselschade veroorzaakt door allergenen, virussen en pollutie, is verhoogd in CRSwNP en correleert met eosinofielen aantallen (12). Een Koreaanse studie vond tevens een correlatie met het aantal neutrofielen en Th1- en Th17-markers in Aziatische CRSwNP-patiënten (19). IL-25 is ook verhoogd in zowel AR als CRSwNP. Het is reeds geïmpliceerd als biomarker voor het voorspellen van de respons op steroïden in CRSwNP (20).

Finaal scheiden LEC's ook chemokines uit die effectorcellen aantrekken. Deze chemokines volgen over het algemeen het patroon van cytokines. Het neutrofielen-attractant CXCL8 wordt voornamelijk geproduceerd in CRSsNP terwijl eotaxines die eosinofielen aantrekken, verhoogd zijn in AR en CRSwNP (3).

Aangeboren immuniteit van het sinonasale epitheel

Pattern-recognition receptors

Pattern-recognition receptors (PRR) zijn epitheliale sensoren die twee klassen van

moleculen kunnen identificeren: patho-geen-geassocieerde moleculaire patronen (PAMP's) en schade-geassocieerde moleculaire patronen (DAMP's). Ingeademde pathogenen die aan de slijmvlieskleding ontsnappen, worden via hun PAMP's herkend door PRR's zoals Toll-like receptors (TLR) die een transcriptie-inductie van antimicrobiële en pro-inflammatoire eiwitten initiëren. Baseline-expressieniveaus van TLR's zijn vergelijkbaar tussen atopici en controles buiten het pollenseizoen, maar pollenprovocatie in AR-patiënten toonde wel een toename van TLR 2-, 3- en 4-eiwit (21) en een afname van TLR 1 en 6 (22). Studies die keken naar TLR-expressie bij CRS (6) bekwamen tegenstrijdige resultaten en voorlopig kan er geen conclusie worden getrokken.

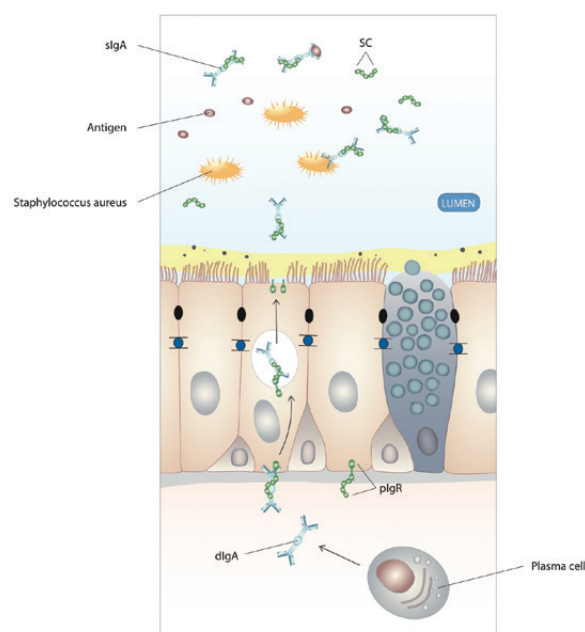
Naast TLR's worden andere PRR's geactiveerd door niet-infectieuze DAMP's, zoals S100-eiwitten, urinezuur en extranucleair DNA/RNA. DAMP-stimulatie in CRSwNP leidde tot overexpressie van IL-33, terwijl een downregulatie van TLR9-expressie *in vitro* werd gedetecteerd, hetgeen zou kunnen bijdragen aan een verhoogde infectiegevoeligheid (23).

Transepitheliaal immuno-globulinetransport

Immunoglobuline A (IgA) is het meest voorkomende Ig in mucosale secreties en speelt een belangrijke rol bij de luchtwegafweer. Epitheliale factoren die de IgA klasse-switch in B-cellen activeren, zoals B-cel activerende factor (BAFF), bleken verhoogd na allergenen-

Figuur 2:

IgA-transport over het normale nasale epitheel. IgA wordt gesecreteerd door lokale plasmacellen en bindt de polymere immunoglobulinereceptor (pIgR) die geëxprimeerd wordt op de basolaterale pool van epitheelcellen. Het dimere IgA / pIgR-complex wordt getranscytoseerd doorheen de epitheliale cel tot aan de apicale pool. Hier wordt er door een proteolytische splitsing dimeer IgA vrijgegeven dat gebonden is aan het grootste deel van het extracellulaire domein van de pIgR, secretore component (SC) genaamd, om S-IgA te vormen.



provocatie bij patiënten met AR of astma (24) en ook bij patiënten met CRSwNP.

De polymere immunoglobulinereceptor (pIgR) wordt geëxprimeerd door LEC's. Na binding met IgA wordt het IgA/pIgR-complex door de epitheelcellen getranscyteerd tot aan de apicale pool, waar IgA-dimeren vrijgegeven worden die gebonden zijn aan de secretoire component van pIgR om zo secretoir IgA (sIgA) te vormen (Figuur 2). sIgA capteert geïnhaleerde antigenen op pathogenen en vermijdt zo dat ze zich aan het epitheel hechten en hun klaring wordt bevorderd (24). Bij CRSwNP en AR is de epitheliale pIgR-expressie verlaagd (25).

De essentiële rol van IgE bij AR is alom gekend. LEC's zijn vermoedelijk in staat om IgE actief te transporteren via de lage-affiniteitsreceptor CD23 (FcεRII), en er is gesuggereerd dat epitheliale CD23-gemedieerde IgE-transcytose een belangrijke rol zou kunnen spelen bij het veroorzaken en onderhouden van respiratoire allergische inflammatie (26).

Het epitheel als een therapeutisch doelwit in CBLWA

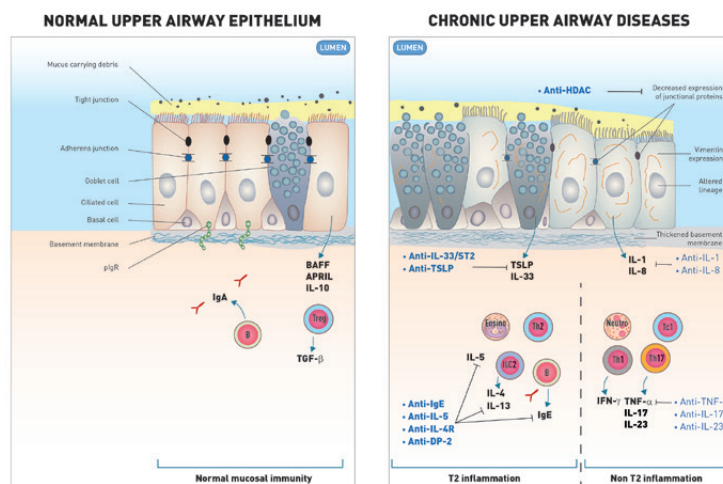
Effecten van standaard-behandelingen op het bovensteluchtepitheel

Het luchtepitheel is een belangrijk potentieel doelwit voor lokale inhalatietherapieën zoals intranasale corticosteroiden (INS), die de hoeksteen vormen van de behandeling van zowel AR als CRS. LEC brengt de glucocorticosteroïdreceptor tot expressie, maar de gevoeligheid voor INS in CRSwNP lijkt deficiënt. Zowel bij AR als CRSwNP heeft de toediening van INS de neiging om de epitheelfuncties te verbeteren en de eosinofiele T2-inflammatie te

Figuur 3:

Gezond nasaal epitheel versus epitheel bij chronische bovenste luchtweginflammatie.

Dit schema toont zowel de mogelijke actoren die verantwoordelijk kunnen zijn voor epitheliale dysfunctie en remodelling bij chronische luchtwegaandoeningen als de bijbehorende nieuwe therapieën.



M/DC: macrofaag en dendritische cel; B: B-lymfocyt; Neutro: neutrofiel; Eosino: eosinofiel; Tc1: cytotoxische T-lymfocyt type 1; Treg: Regulatorische T-lymfocyt; Th1/2/17: T-helperlymfocyten type 1/2/17; IL2: innate lymfoïde cel type 2; IL: interleukine; pIgR: polymere immunoglobulinereceptor; Ig: immunoglobuline; TSLP: thymus stromaal lymfopoëtiene; TGF-β: transformerende groeifactor-β; TNF-α: tumornecrosefactor-α; APRIL: A proliferatie-inducerende ligand; BAFF: B-cel-activerende factor; HDAC: histondeacetylase; DP-2: D-prostanoid 2; INF-γ: interferon-γ; R: receptor

verminderen (27). *In vitro* werd aangetoond dat INS de epitheliale barrière-integriteit in NEC-culturen van huisstofmijtgevoelige AR-patiënten, kunnen herstellen (28) (Figuur 3).

In geval van ernstige CBLWA bestaan er indicaties voor een behandeling met systemische steroïden. Twee biopsiestudies toonden aan dat systemische corticosteroiden de morfologie van het epitheel beïnvloeden en basaalcelhyperplasie verminderen.

Anti-T2- en non-T2-biotherapieën

Ongeveer 20% van de CBLWA-patiënten beantwoordt niet aan adequate medische en/of chirurgische therapie, en zijn kandidaat voor de nieuwe, doelgerichte biotherapieën (2). Na de veelbelovende resultaten in astmapatiënten werden

behandelingen zoals omalizumab (monoklonaal antilichaam (mAL) tegen IgE), mepolizumab/reslizumab (mAL tegen IL-5), benralizumab (mAL tegen IL-5R) en dupilumab (anti-IL-4Rα-AL) getest bij eosinofiele bovensteluchtwegziekten zoals AR en CRSwNP (29) met gunstige resultaten in fase III-studies (Figuur 3). Van deze antilichamen is aangetoond dat dupilumab *in vitro* een door T2-inflammatie veroorzaakte epitheliale barrièredysfunctie herstelt (7) en pro-inflammatoire transcriptiefactoren in nasale basale cellen reguleert (11). Er moet echter worden onderzocht of een directe epitheliale regulatie aan de basis zou kunnen liggen van de therapeutische effecten van deze biotherapieën in CRSwNP, met name op de expressie van epitheliale alarmines die de inflammatoire T2-cascade activeren.



PNEUMOLOGIE

De meeste recente, gerichte therapieën die momenteel in ontwikkeling zijn voor astma, zijn anti-TSLP-AL, anti-IL-33/ST2-AL en PGD2-inhibitoren. Ook lijkt het blokkeren van histondeacetylase een veelbelovend middel om de integriteit van de epitheliale barrière te herstellen (30), maar dit heeft zijn klinische doeltreffendheid bij CBLWA-patiënten voorlopig nog niet bewezen. Daarentegen hebben interventies die T1- of Th17-gemedieerde inflammatie onderdrukken, zoals anti-TNF- α , anti-IL-17, anti-IL-23, anti-IL-1 en anti-CXCL8/IL-8-AL, hun belofte niet waargemaakt omdat ze ofwel niet klinisch effectief waren, ofwel te veel bijwerkingen hadden (29) (Figuur 3). In het kader van deze veelbelovende, maar

dure nieuwe biotherapieën, is er reeds uitgebreid onderzoek gebeurd naar de mogelijke fen- en/of endotypes van CBLWA, teneinde potentiële responders te identificeren. Zo zouden epitheliale biomarkers zoals uitgedamd stikstofoxide (NO), serumpeptidoglycanase of andere moleculen (bijv. DPP4, mestcelmediatoren...) kunnen helpen om de respons op biologische geneesmiddelen te voorspellen. Voorlopig is er echter nog geen adequate biomarker beschikbaar die aan deze eisen voldoet bij CBLWA-patiënten. Doelgerichte therapieën die gericht zijn op het herstellen van epitheliale integriteit zouden vroeg in de pathologie een aanvullende therapeutische strategie kunnen zijn voor AR- of CRS-patiënten. Gezien de

prominentere effecten van anti-IL4R- α in vergelijking met anti-IL-5-strategieën in CRSwNP, zou men kunnen speculeren dat het desactiveren van *upstream*-factoren (op het epitheliale niveau) mogelijk veelbelovender is voor de aanpak van deze ziekte.

Conclusie

Het epitheel van de bovenste luchtwegen speelt een sleutelrol in de fysiopathologie van CBLWA. Deze review beschrijft de aberrante epitheliale functies die kunnen bijdragen tot de ontwikkeling en/of instandhouding van AR of CRS. Onderzoek moet gefocust worden op nieuwe therapieën die gericht zijn op het herstellen van deze epitheliale homeostase.

Referenties

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020;58(2):82-111.
3. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137(5):1449-56.e4.
4. Gohy S, Hupin C, Ladjem MZ, Hox V, Pilette C. Key role of the epithelium in chronic upper airways diseases. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2020;50(2):135-46.
5. Knight DA, Holgate ST. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2003;8(4):432-46.
6. Schleimer RP, Berdnikovs S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;139(6):1752-61.
7. Steelant B, Seys SF, Van Gerven L, Van Woensel M, Farré R, Wawrzyniak P, et al. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;141(3):951-63.e8.
8. Hupin C, Gohy S, Bouzin C, Lecocq M, Pilette C. Features of mesenchymal transition in the airway epithelium from chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2014;69(11):1540-9.
9. Valera FCP, Ruffin M, Adam D, Maillé É, Ibrahim B, Berube J, et al. Staphylococcus aureus impairs sinonasal epithelial repair: Effects in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and control subjects. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2019;143(2):591-603.e3.
10. Du J, Ba L, Li B, Liu F, Hu X, Zhang J, et al. Distinct expression of NK2 homeobox 1 (NKX2-1) and goblet cell hyperplasia in nasal polyps with different endotypes. *International forum of allergy & rhinology*. 2017;7(7):690-8.
11. Ordoñez-Montanes J, Dwyer DF, Nyquist SK, Buchheit KM, Vukovic M, Deb C, et al. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells. *Nature*. 2018;560(7720):649-54.
12. Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annual review of pathology*. 2017;12:331-57.
13. Dong D, Yulin Z, Yan X, Hongyan Z, Shitao Z, Jia W. Enhanced expressions of lysozyme, SLPI and glycoprotein 340 in biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2014;271(6):1563-71.
14. Tomazic PV, Birner-Gruenberger R, Leitner A, Obrist B, Spoerk S, Lang-Loidolt D. Nasal mucus proteomic changes reflect altered immune responses and epithelial permeability in patients with allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(3):741-50.
15. Kowalski ML, Agache I, Babek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28-39.
16. Verhaeghe B, Gevaert P, Holtappels G, Lukat KF, Lange B, Van Cauwenberge P, et al. Up-regulation of IL-18 in allergic rhinitis. *Allergy*. 2002;57(9):825-30.
17. De Corso E, Baroni S, Lucidi D, Battista M, Romanello M, Autilio C, et al. Nasal lavage levels of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and chronic nasal hyper eosinophilia. *International forum of allergy & rhinology*. 2015;5(6):557-62.
18. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nature immunology*. 2002;3(7):673-80.
19. Kim DK, Jin HR, Eun KM, Mo JH, Cho SH, Oh S, et al. The role of interleukin-33 in chronic rhinosinusitis. *Thorax*. 2017;72(7):635-45.
20. Hong H, Chen F, Sun Y, Yang Q, Gao W, Cao Y, et al. Nasal IL-25 predicts the response to oral corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;141(5):1890-2.
21. Fransson M, Adner M, Erjefält J, Jansson L, Uddman R, Cardell LO. Up-regulation of Toll-like receptors 2, 3 and 4 in allergic rhinitis. *Respiratory research*. 2005;6(1):100.
22. Renkonen J, Toppila-Salmi S, Joenväärä S, Mattila P, Parvainen V, Hagström J, et al. Expression of Toll-like receptors in nasal epithelium in allergic rhinitis. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2015;123(8):716-25.
23. Ramanathan M, Jr., Lee WK, Spannhake EW, Lane AP. Th2 cytokines associated with chronic rhinosinusitis with polyps down-regulate the antimicrobial immune function of human sinonasal epithelial cells. *American journal of rhinology*. 2008;22(2):115-21.
24. Carlier FM, Sibille Y, Pilette C. The epithelial barrier and immunoglobulin A system in allergy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2016;46(11):1372-88.
25. Hupin C, Rombaux P, Bowen H, Gould H, Lecocq M, Pilette C. Downregulation of polymeric immunoglobulin receptor and secretory IgA antibodies in eosinophilic upper airway diseases. *Allergy*. 2013;68(12):1589-97.
26. Palaniyandi S, Tomei E, Li Z, Conrad DH, Zhu X. CD23-dependent transcytosis of IgE and immune complex across the polarized human respiratory epithelial cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2011;186(6):3484-96.
27. Padjier-Mirković C, Perić A, Belić B, Vojvodić D. Clara cell protein 16 and eosinophil cationic protein production in chronically inflamed sinonasal mucosa. *International forum of allergy & rhinology*. 2016;6(5):529-36.
28. Steelant B, Farré R, Wawrzyniak P, Belmans J, Dekimpe E, Vanheer H, et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137(4):1043-53.e5.
29. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clinical and translational allergy*. 2017;7:22.
30. Steelant B, Wawrzyniak P, Martens K, Jonckheere AC, Pugin B, Schrijvers R, et al. Blocking histone deacetylase activity as a novel target for epithelial barrier defects in patients with allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2019;144(5):1242-53.e7.